

DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)

I. Indicația terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- Adulți cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitentă cu pimozidă.
- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus față de tratamentul inițial profilactic cu letermovir pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienții cu risc mare de reactivare a infecției CMV.

Mod de administrare:

- Tratamentul cu letermovir se administrează oral o dată pe zi, în doză de 480 mg. Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Profilaxia prelungită cu letermovir până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.
- Conform studiului recent P040⁴, administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
 - posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
 - scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală- letermovir nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.
- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.
- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea letermovir la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacțiuni medicamentoase

Letermovir trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după inițierea și după oprirea tratamentului cu letermovir, precum și după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor și transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate și transportate. Ca urmare, pentru voriconazol și fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acțiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacității acestuia. Letermovir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

Excipienți

Letermovir conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numărul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandată de administrare de 200 zile după transplant.”